

**METHOD FOR PRODUCING QUINOLONECARBOXYLIC ACID ESTER AND 1,8-NAPHTHYLIDINECARBOXYLIC ACID ESTER**

**Publication number:** JP2002155081  
**Publication date:** 2002-05-28  
**Inventor:** IKI MASAMI; IKEMOTO TETSUYA; SATO TAIJI  
**Applicant:** SUMIKA FINE CHEMICALS CO LTD  
**Classification:**  
- **international:** C07D471/04; C07D471/00; (IPC1-7): C07D471/04  
- **European:**  
**Application number:** JP20000351142 20001117  
**Priority number(s):** JP20000351142 20001117

[Report a data error here](#)**Abstract of JP2002155081**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide a method for producing a quinolonecarboxylic acid ester and a 1,8-naphthylidinecarboxylic acid ester in good total yield without requiring a complex operation.  
**SOLUTION:** This method for producing the quinolonecarboxylic acid ester and the 1,8-naphthylidinecarboxylic acid ester comprises continuously carrying out the steps represented by the formula in the same reaction vessel without isolating the intermediates.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2002-155081

(P2002-155081A)

(43)公開日 平成14年5月28日(2002.5.28)

(51) Int.Cl.?

識別記号  
114

FI  
G07D 471/04

テーマコード(参考)

(21) 出廠番号 組屋2000-351142(P2000-351142)

(31) 出圖人 F002120E10

住化ファインケム株式会社  
大阪市西淀川区畠島二丁目

(22) 出願日 平成12年11月17日(2000.11.17)

(72)発明者 伊木 正己  
大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号 住化

ファインケム株式会社総合研究所内  
(72)発明者 池本 哲哉  
大阪市西淀川区歐島三丁目1番21号 住化

(74) 代理人 100080791  
大西 千鶴子

最終頁に統く

(54) 【発明の名称】 キノロンカルボン酸エチルおよび51-8-ナフチリジンカルボン酸エチルの製造方法

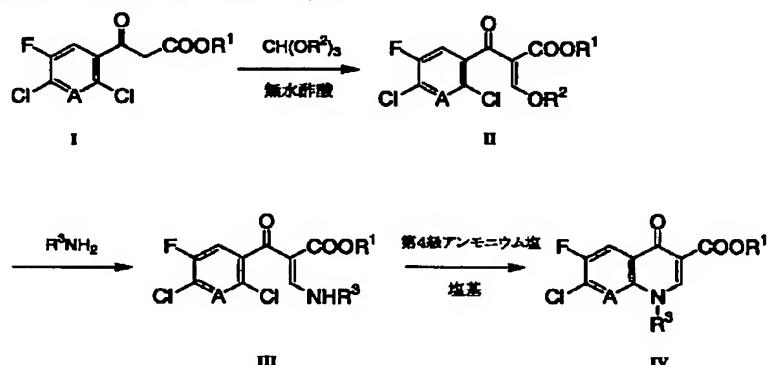
(57) 「要約」

【課題】 煩雑な操作を必要とせずかつトータル収率が良いキノロンカルボン酸エステルおよび1, 8-ナフチリジンカルボン酸エステルの製造方法の提供

【解決手段】以下の工程を中間体を単離せず同一溶媒中

かつ同一反応容器で連続して行うキノロンカルボン酸エステルおよび1, 8-ナフチリジンカルボン酸エステルの製造方法

[化 1 ]

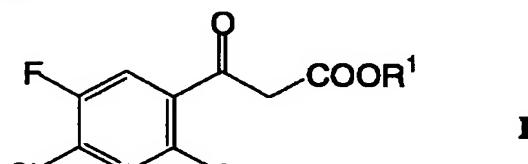


## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 以下の(a)～(c)の工程を、中間体を単離することなく、同一反応容器で連続して行うことの特徴とする、キノロンカルボン酸エステルおよび1,8-ナフチリジンカルボン酸エステルの製造方法：

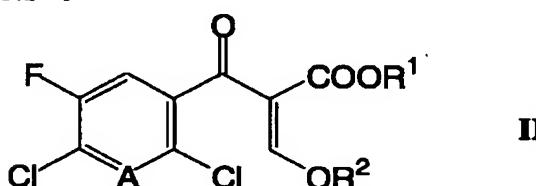
(a) 溶媒の存在下または非存在下、式I

【化1】



〔式中、Aは、NまたはC-X（式中、Xは水素原子、ハロゲン原子、あるいは炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基またはアルコキシ基である）であり、R¹は、炭素数1～9の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基である〕で示される化合物を、CH(OR²)₃（ここで、R²は炭素数1～9の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基である）で示されるオルトキ酸トリアルキルおよび無水酢酸と反応させて、式II

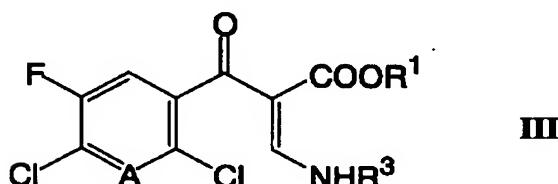
【化2】



〔式中、A、R¹およびR²は前記と同義である〕で示される化合物を得る工程；

(b) 工程(a)と同一溶媒中、当該式IIで示される化合物を、R³NH₂（式中、R³は、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基である）で示されるアミン化合物と反応させて、式III

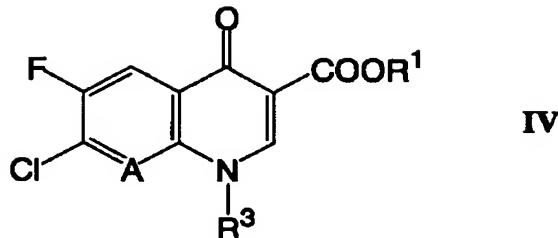
【化3】



〔式中、A、R¹およびR³は前記と同義である〕で示される化合物を得る工程；および

(c) 工程(a)、(b)と同一溶媒中、当該式IIIで示される化合物を、塩基および第4級アンモニウム塩の存在下で環化させて、式IV

【化4】



〔式中、A、R¹およびR³は前記と同義である〕で示されるキノロンカルボン酸エステルおよび1,8-ナフチリジンカルボン酸エステルを得る工程。

【請求項2】 工程(a)～(c)の溶媒が炭化水素系溶媒である、請求項1記載の製造方法。

【請求項3】 炭化水素系溶媒が芳香族炭化水素系溶媒である、請求項2記載の製造方法。

【請求項4】 芳香族炭化水素系溶媒がトルエンである、請求項3記載の製造方法。

【請求項5】 工程(a)において、式Iで示される化合物とオルトキ酸トリアルキルの存在下に、無水酢酸を添加する、請求項1記載の製造方法。

【請求項6】 工程(a)において、式Iで示される化合物と無水酢酸の存在下に、オルトキ酸トリアルキルを添加する、請求項1記載の製造方法。

【請求項7】 式Iで表される化合物1モルに対してオルトキ酸トリアルキルを1.1モル～1.5モル使用し、無水酢酸を3.2モル～3.6モル使用する、請求項1記載の製造方法。

【請求項8】 AがNであり、R¹がエチル基であり、R²がエチル基であり、かつR³がシクロプロピル基である、請求項1～7のいずれかに記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、抗菌性化合物の中間体として有用なキノロンカルボン酸エステルおよび1,8-ナフチリジンカルボン酸エステルの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】キノロンカルボン酸エステルおよび1,8-ナフチリジンカルボン酸エステルは、抗菌性化合物の中間体として有用であることが知られている。

【0003】上記化合物の製造方法としては、例えば、特公平3-74231号に開示の、2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチニル酢酸エチルエステルをオルトキ酸トリエチルおよび無水酢酸と反応させて3-エトキシ-2-(2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチニル)アクリル酸エチルエステルに変換した後、これをシクロプロピルアミンと反応させて対応する3-シクロプロピルアミノ体に変換し、そして最後に水素化ナトリウム存在下で環化する方法が知られている。しかし、この方法では、一連の工程の間に中間体の単離等を行っており、

操作が煩雑で、また単離することによる各工程での収量のロスが大きく、目的物のトータル収率が悪いという問題があった。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、煩雑な操作を必要とせず、かつトータル収率が良いキノロンカルボン酸エステルおよび1, 8-ナフチリジンカルボン酸エステルの製造方法を提供することである。

## 【0005】

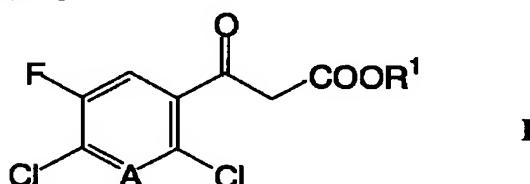
【課題を解決するための手段】本発明者らは、後述する式Iで示される化合物（以下、化合物Iという）を出発物質とし、ワンポットで、すなわち中間体を単離することなく、同一溶媒中でかつ同一容器中で連続して反応を行えば、上記課題を達成できることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち、本発明は、（1）以下の（a）～（c）の工程を、中間体を単離することなく、同一反応容器で連続して行うことを特徴とする、キノロンカルボン酸エステルおよび1, 8-ナフチリジンカルボン酸エステルの製造方法：

（a）溶媒の存在下または非存在下、化合物I

## 【0007】

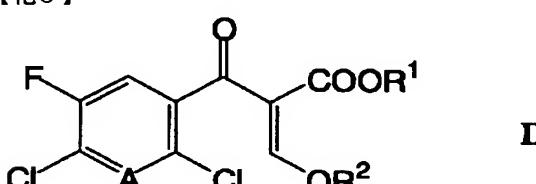
## 【化5】



【0008】【式中、Aは、NまたはC-X（式中、Xは水素原子、ハロゲン原子、あるいは炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基またはアルコキシ基である）であり、R¹は、炭素数1～9の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基である】を、CH(OR²)₃（ここで、R²は炭素数1～9の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基である）で示されるオルトキ酸トリアルキルおよび無水酢酸と反応させて、式II

## 【0009】

## 【化6】



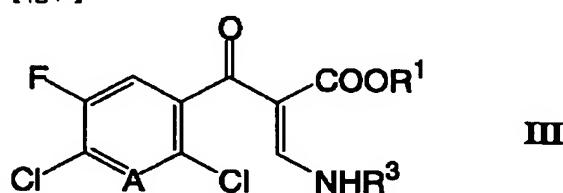
【0010】（式中、A、R¹およびR²は前記と同義である）で示される化合物（以下、化合物IIという）を得る工程：

（b）工程（a）と同一溶媒中、当該化合物IIを、R³NH₂（式中、R³は、ハロゲン原子で置換されていて

もよい炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基、ハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基である）で示されるアミン化合物と反応させて、式III

## 【0011】

## 【化7】

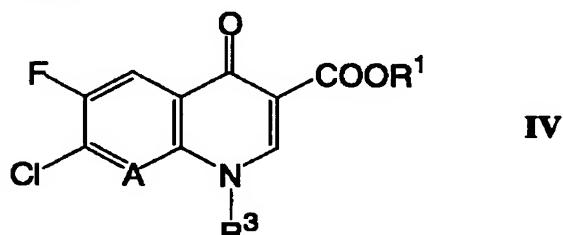


【0012】（式中、A、R¹およびR³は前記と同義である）で示される化合物（以下、化合物IIIという）を得る工程；および

（c）工程（a）、（b）と同一溶媒中、当該化合物IIを、塩基および第4級アンモニウム塩の存在下で環化させて、式IV

## 【0013】

## 【化8】



【0014】（式中、A、R¹およびR³は前記と同義である）で示されるキノロンカルボン酸エステルおよび1, 8-ナフチリジンカルボン酸エステル（以下、化合物IVという）を得る工程、（2）工程（a）～（c）の溶媒が炭化水素系溶媒である、上記（1）記載の製造方法、（3）炭化水素系溶媒が芳香族炭化水素系溶媒である、上記（2）記載の製造方法、（4）芳香族炭化水素系溶媒がトルエンである、上記（3）記載の製造方法、（5）工程（a）において、化合物Iとオルトキ酸トリアルキルの存在下に、無水酢酸を添加する、上記（1）記載の製造方法、（6）工程（a）において、化合物Iと無水酢酸の存在下に、オルトキ酸トリアルキルを添加する、上記（1）記載の製造方法、（7）1モルの化合物Iに対してオルトキ酸トリアルキルを1. 1モル～1. 5モル使用し、無水酢酸を3. 2モル～3. 6モル使用する、上記（1）記載の製造方法、および（8）AがNであり、R¹がエチル基であり、R²がエチル基であり、かつR³がシクロプロピル基である、上記（1）～（7）のいずれかに記載の製造方法、である。

## 【0015】

【発明の実施の形態】以下、本発明の製造方法を詳細に

説明する。

【0016】なお、本明細書中で、特に分枝鎖である旨の記載がない「アルキル基」および「アルコキシ基」については、全て「n-アルキル基」および「n-アルコキシ基」を表すものとする。

【0017】化合物I～IVのAにおけるC-Xのハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられ、好ましくはフッ素および塩素である。炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられ、好ましくは炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基であり、より好ましくはメチル基およびエチル基である。炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基が挙げられ、好ましくは炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖のアルコキシ基であり、より好ましくはメトキシ基およびエトキシ基である。C-Xの具体例としては、C-H、C-F、C-C1、C-CH<sub>3</sub>、C-OCH<sub>3</sub>が挙げられ、好ましくはC-H、C-FおよびC-C1である。本発明においては、AとしてはN、C-H、C-FおよびC-C1が好ましく、より好ましくはNである。

【0018】化合物I～IVにおけるR<sup>1</sup>の炭素数1～9の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基等が挙げられ、好ましくは炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基およびtert-ブチル基であり、特に好ましくはエチル基である。

【0019】化合物IIにおけるR<sup>2</sup>の炭素数1～9の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基等が挙げられ、好ましくは炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基およびブチル基であり、特に好ましくはエチル基である。

【0020】化合物III、IVにおけるR<sup>3</sup>のハロゲ

工程(a)



ン原子で置換されていてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基のアルキル部としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル、ペンチル基等が挙げられ、好ましくは炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基およびプロピル基である。ハロゲン部としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられ、好ましくはフッ素および塩素である。ハロゲン原子で置換された炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基としては、クロロメチル基、2-クロロエチル基、フルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基等が挙げられ、好ましくはフルオロメチル基、2-フルオロエチル基である。化合物III、IVにおけるR<sup>3</sup>のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基におけるシクロアルキル部としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられ、好ましくはシクロプロピル基である。ハロゲン部としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられ、好ましくはフッ素および塩素である。ハロゲン原子で置換されたシクロアルキル基としては、2-フルオロシクロプロピル基、2,2-ジフルオロシクロプロピル基、2-クロロ-2-フルオロシクロプロピル基等が挙げられ、好ましくは2-フルオロシクロプロピル基である。ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基としては、フェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基等が挙げられ、好ましくは2,4-ジフルオロフェニル基である。本発明では、R<sup>3</sup>としてはシクロプロピル基が好ましい。

【0021】本発明においては、AがNであり、R<sup>1</sup>がエチル基であり、R<sup>2</sup>がエチル基であり、かつR<sup>3</sup>がシクロプロピル基であることが特に好ましい。

【0022】以下に、(a)～(c)の各工程について詳細に説明する。本発明では、目的化合物IVは、化合物Iを出発物質とし、化合物IIおよびIIIを中間体とする以下の工程(a)～(c)を経て製造される。

【0023】工程(a)：化合物Iからの化合物IIの製造方法

【0024】

【化9】

【0025】工程(a)では、溶媒の存在下または非存在下、化合物Iを、式 $\text{CH}(\text{OR}^2)_3$ のオルトキ酸トリアルキルおよび無水酢酸と反応させて、中間体である化合物IIを得る。

【0026】工程(a)で使用される式 $\text{CH}(\text{OR}^2)_3$ のオルトキ酸トリアルキルとしては、例えば、オルトキ酸トリメチル、オルトキ酸トリエチル、オルトキ酸トリプロピル、オルトキ酸トリブチル、オルトキ酸トリベンチル、オルトキ酸トリヘキシル、オルトキ酸トリヘプチル、オルトキ酸トリオクチル、オルトキ酸トリノニル等の $\text{R}^2$ が炭素数1~9の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基であるオルトキ酸トリアルキルが挙げられ、好ましくはオルトキ酸トリメチル、オルトキ酸トリエチル、オルトキ酸トリプロピル、オルトキ酸トリブチル等の $\text{R}^2$ が炭素数1~4の直鎖もしくは分枝鎖のアルキル基であるオルトキ酸トリアルキルであり、より好ましくはオルトキ酸トリメチルおよびオルトキ酸トリエチルであり、さらに好ましくはオルトキ酸トリエチルであるが、エステル交換反応による生成物の複雑化を避けるという点から、このオルトキ酸トリアルキルにおける $\text{R}^2$ は化合物I中の $\text{R}^1$ と同じであることが好ましく、 $\text{R}^1$ がエチル基でありかつ $\text{R}^2$ がエチル基である場合が特に好ましい。

【0027】工程(a)における $\text{CH}(\text{OR}^2)_3$ のオルトキ酸トリアルキルの使用量は、1モルの化合物Iに対して通常1.0モル~3.0モルであり、好ましくは1.0モル~2.0モルであり、さらに好ましくは1.05モル~1.7モルであり、最も好ましくは1.1モル~1.5モルである。また、工程(a)における無水酢酸の使用量は、1モルの化合物Iに対して通常2.0モル~5.0モルであり、好ましくは2.5モル~4.0モルであり、さらに好ましくは3.0モル~4.0モルであり、最も好ましくは3.2モル~3.6モルである。

【0028】工程(a)では、反応は溶媒の存在下または非存在下で行われるが、溶媒の存在下で行う場合、反応で副生する $\text{R}^2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_3\text{COOR}^2$ （ここで、 $\text{R}^2$ は前記と同義である）、酢酸等、および未反応の無水酢酸等を共沸により効率的に除去できるという点、ならびに安価であるという点から、炭化水素系溶媒を使用することが好ましい。当該炭化水素系溶媒は、従来使用されてきたジクロロメタンのような塩素系溶媒と異なり、環境に与える負荷が少ないという点でも好ましい。当該炭化水素系溶媒としては、ヘキサン、イソヘキサン、ヘプタン、イソヘプタン、オクタン、イソオクタン、石油エーテル等の脂肪族炭化水素系溶媒；シクロヘキサン、メチ

ルシクロヘキサン等の脂環族炭化水素系溶媒；トルエン、キシレン、メシチレン等の芳香族炭化水素系溶媒等が挙げられる。

【0029】上記溶媒の使用量は、1kgの化合物Iに対して、通常0.5L~30Lであり、好ましくは1L~15Lであり、より好ましくは1L~5Lである。

【0030】上記炭化水素系溶媒の中でも、化合物Iから化合物IIへの転化率が良好となるという点で、芳香族炭化水素系溶媒、特にトルエンが好ましい。

【0031】工程(a)は溶媒の存在下または非存在下で行われるが、反応速度が速くなるという点および反応溶液の容積が小さくなるという点から、溶媒の非存在下で行うことが好ましい。

【0032】工程(a)の反応温度は、好ましくは50°C~150°Cであり、より好ましくは70°C~130°Cであり、反応時間は、通常0.1時間~8時間であり、好ましくは0.5時間~4時間である。

【0033】工程(a)では、反応速度を速めるために、反応の間に生成する $\text{R}^2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_3\text{COOR}^2$ 、酢酸等の副生成物を、例えば減圧下で系外に留去する等の手段によって除去しながら行うことが好ましい。

【0034】工程(a)の反応において、試薬の添加の順序は、①化合物I、無水酢酸およびオルトキ酸トリアルキルを所定の量で同時に仕込んで反応させる、②化合物Iと無水酢酸とを所定の量で先に仕込み、これにオルトキ酸トリアルキルを滴下して反応させる、または③化合物Iとオルトキ酸トリアルキルとを所定の量で先に仕込み、これに無水酢酸を滴下して反応させる、のいずれでもよいが、工業系での使用では、反応熱の発生が穏やかであるという点から②または③で行うことがより好ましく、さらに化合物Iから化合物IIへの転化率が最も良好であるという点から③で行うことが最も好ましい。

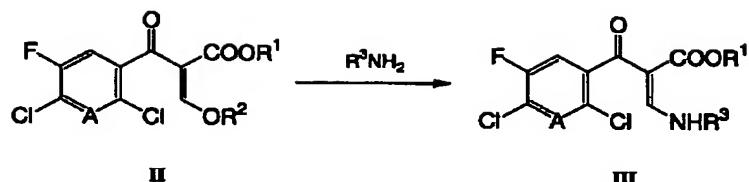
【0035】上記工程(a)で得られた化合物IIは反応終了後の反応液から単離することなく、同一反応容器内で連続して次の工程(b)に用いられるが、工程(b)を行う前に、反応終了後の反応液に存在する過剰のオルトキ酸トリアルキルおよび無水酢酸等の残留物、ならびに工程(a)で生じた $\text{R}^2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_3\text{COOR}^2$ 、酢酸等の副生成物を留去してから工程(b)に用いることが好ましい。

【0036】工程(b)：化合物IIからの化合物IIの製造方法

【0037】

【化10】

### 工程(b)



【0038】工程 (b) では、工程 (a) と同一の溶媒中、工程 (a) で得られた化合物 I I と式  $R^3NH_2$  のアミン化合物とを反応させて、中間体である化合物 I I I を得る。

【0039】ここで、工程(a)を溶媒の非存在下で行った場合、工程(a)の反応終了後の反応液に溶媒を加えて反応を行う。当該溶媒としては、工程(a)で例示した炭化水素系溶媒が挙げられる。工程(a)を溶媒の存在下で行った場合、工程(a)の反応終了後の反応液のまま工程(b)に用いてもよく、また必要に応じて、工程(a)と同一の溶媒を追加してもよい。

【0040】工程(b)で用いられるアミン化合物R<sup>3</sup>NH<sub>2</sub>としては、例えば、メチルアミン、エチルアミン、2-フルオロエチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン等のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖のアルキルアミン；シクロプロピルアミン、2-フルオロシクロプロピルアミン、シクロブチルアミン、2-フルオロシクロブチルアミン、シクロペンチルアミン、シクロヘキシルアミン等のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数3～6のシクロアルキルアミンが挙げられ、好ましくはメチルアミン、エチルアミン、2-フルオロエチルアミン等のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖のアルキルアミン；シクロプロピルアミン、2-フルオロシクロプロピルアミン、2-フルオロシクロブチルアミン等のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数3～4のシクロアルキルアミンであり、より好ましくはR<sup>3</sup>NH<sub>2</sub>はシクロプロピルアミンおよび2-フルオロシクロプロピルアミンであり、さらに好まし。

くはシクロプロピルアミンである。

【0041】工程(b)における上記アミンR<sup>3</sup>NH<sub>2</sub>の使用量は、1モルの化合物Iに対して通常0.9モル～2.0モルであり、好ましくは1.0モル～1.5モルであり、より好ましくは1.0モル～1.2モルであり、さらに好ましくは1.0モル～1.05モルである。

【0042】工程(b)において、上記溶媒の使用量は、1kgの化合物Iに対して1L~20L、好ましくは3L~10Lである。

【0043】工程(b)における反応温度は、好ましくは-20℃~80℃であり、より好ましくは0℃~30℃であり、反応時間は、通常0.1時間~5時間であり、好ましくは1時間~3時間である。

【0044】上記工程 (b) で得られた化合物 I I I は反応終了後の反応液から単離することなく、同一反応容器中で連続して次の工程 (c) に用いられるが、必要であれば、工程 (b) の反応終了後の反応液に存在する過剰の  $R^3N\cdot H_2$  および副生成物 (例えば、 $R^2O\cdot OH$  等) を、同一反応容器中の水洗浄による分液操作または留去によって除去して用いてもよい。

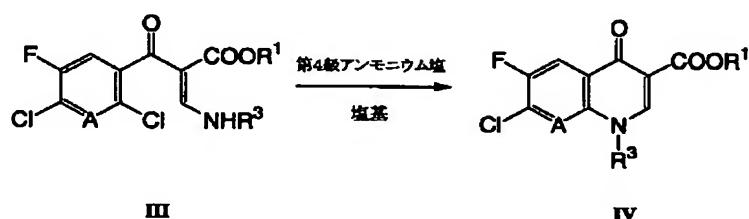
【0045】工程 (b) の反応終了後の反応液は、そのまま工程 (c) で用いてもよく、また、必要に応じて、工程 (b) と同一の溶媒を添加して用いてもよい。

【0046】工程(c)：化合物IIIからの化合物I  
Vの製造方法

〔0047〕

【化11】

工程(s)



【0048】工程(c)では、工程(a)、(b)と同一溶媒中、工程(b)で得られた化合物IIIを、塩基および第4級アンモニウム塩の存在下で環化させることにより、本発明の目的化合物IVを得る。

【0049】工程(c)で用いられる塩基は、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、ナトリウムメトキシ

ド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムテープトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシドまたはカリウムテープトキシド等の水溶液またはアルコール溶液であり、好ましくは、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムの水溶液である。工程(c)における当該塩基の使用量は、1モルの化合物Iに対して通常0.9モル～5.0モルであり、好ましくは1.0モル～3.3モルである。これらの塩基は、従来用いられてきた水素化ナトリウム等の塩基と比べて取り扱い上の危険性が少ないという点で好ましい。

【0050】工程(c)で用いられる第4級アンモニウム塩としては、例えば、ベンジルトリメチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド、ベンジルトリメチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリエチルアンモニウムブロミド、テトラメチルアンモニウムクロリド、テトラメチルアンモニウムブロミド、テトラメチルアンモニウムヨージド、テトラエチルアンモニウムクロリド、テトラエチルアンモニウムブロミド、テトラエチルアンモニウムヨージド、テトラプロピルアンモニウムクロリド、テトラプロピルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムヨージド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムヨージド、テトラオクチルアンモニウムクロリド、テトラオクチルアンモニウムブロミド、テトラオクチルアンモニウムヨージド、硫酸テトラエチルアンモニウム、硫酸水素テトラエチルアンモニウム、硫酸水素テトラブチルアンモニウム、硫酸水素テトラオクチルアンモニウム等が挙げられ、好ましくはテトラブチルアンモニウムブロミドおよびベンジルトリエチルアンモニウムブロミドであり、より好ましくはテトラブチルアンモニウムブロミドである。これらの第4級アンモニウム塩は、そのまま用いてよいし、水溶液の形態で用いてよい。当該第4級アンモニウム塩の使用量は、1モルの化合物Iに対して通常0.01モル～0.5モルであり、好ましくは0.02モル～0.1モルであり、より好ましくは0.03モル～0.08モルである。

【0051】工程(c)の反応温度は、通常-20℃～80℃であり、好ましくは0℃～50℃であり、より好ましくは20℃～35℃である。従来、この工程(c)の反応は、100℃以上の高い反応温度で行なうことが普通であったが、本発明の方法では、上記のような塩基および第4級アンモニウム塩を用いることにより、工程(c)を室温で行なうことが可能となった。これにより、工程(c)における副反応が少くなり、かつ、当該工程における反応熱を工業的規模で制御することが容易になるという利点を有する。

【0052】工程(c)の反応時間は、通常0.5時間～8時間であり、好ましくは1.5時間～4時間であ

る。

【0053】上記工程(c)における反応終了後の反応液を冷却し、そして析出した結晶を沪別することによって目的化合物IVを得る。化合物IVは、公知の方法(例えば、再結晶等)により精製され得る。

【0054】上記のように、本発明の製造方法は、各工程で得られた中間体を単離することなく全ての工程を同一の溶媒中および同一の反応容器内で行なうので、単離操作、溶媒の交換、反応容器の交換等の煩雑な操作を必要とせず、製造方法を大幅に簡略化することができるという利点を有する。また、本発明の製造方法は、各工程で中間体を単離・精製することによる収量のロスをなくすことができるるので、目的化合物IVのトータル収率を向上させることができるという利点も有する。

【0055】以下、実施例を示して本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0056】

【実施例】(実施例1) オルトキ酸トリエチル35.8g(0.241モル)、2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチニル酢酸エチル(化合物I)45.7g(0.163モル)、無水酢酸59.1g(0.579モル)を混合し、110～120℃にて、生成する酢酸エチル、エタノールおよび酢酸を反応容器上部から連続的に留去しながら2時間反応させ、その後減圧下で濃縮し、3-エトキシ-2-(2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチニル)アクリル酸エチルエステル(化合物II)を含有する約51.5gの残渣を得た(化合物IからIIへの転化率:93.5%)。この残渣にトルエン237gを加え、5℃に冷却し、その後0～10℃でシクロプロピルアミン9.6g(0.168モル)を滴下した。混合物を20～30℃にて2時間攪拌し、(3-シクロプロピルアミノ-2-(2,6-ジクロロ-5-フルオロニコチニル)アクリル酸エチルエステル(化合物III)を含有する反応終了後の反応液を得た(化合物IIからIIIへの転化率:97.0%)。この反応液に、テトラブチルアンモニウムブロミド3.7g(0.011モル)を添加し、9.5%水酸化カリウム水溶液81.9gを15～25℃で滴下し、その後20～30℃で3時間攪拌した。反応終了後の反応液を0～5℃にて2時間攪拌した後、結晶を析出させ、次いでこの結晶を沪別した。この結晶をトルエン78g、水160gで順番に洗浄し、そして乾燥することにより、7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル(化合物IV)43.1gを得た(化合物IIIからIVへの転化率:93.8%、化合物IVのトータル収率(ワンポットによる):85.1%)。

【0057】(実施例2) オルトキ酸トリエチル35.

8 g (0. 241 モル) と 2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチニル酢酸エチル (化合物 I) 45. 7 g (0. 163 モル) とを先に仕込み、105°Cまで加熱した。無水酢酸 59. 1 g (0. 571 モル) を、105~110°Cにて、1時間かけて滴下し、110~120°Cで1時間反応させた。反応終了後の反応液を減圧下で濃縮し、3-エトキシ-2-(2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチニル) アクリル酸エチルエステル (化合物 II) を含有する約 52. 0 g の残渣を得た (化合物 I から II への転化率: 93. 4%)。以下、実施例 1 と同様の方法により、7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル (化合物 IV) 38. 7 g を得た (化合物 II から IV への転化率: 97. 5%、化合物 III から IV への転化率: 94. 0%、化合物 IV のトータル収率 (ワンポットによる): 85. 6%)。

【0058】(実施例 3) 無水酢酸 59. 1 g (0. 571 モル) と 2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチニル酢酸エチル (化合物 I) 45. 7 g (0. 163 モル) を先に仕込み、115°Cまで加熱した。オルトキ酸トリエチル 35. 8 g (0. 241 モル) を 115~120°Cにて、1時間かけて滴下し、その後 110~120°Cで1時間反応させた。反応終了後の反応液を減圧下

で濃縮し、3-エトキシ-2-(2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチニル) アクリル酸エチルエステル (化合物 II) を含有する約 50. 2 g の残渣を得た (化合物 I から II への転化率: 88. 2%)。以下、実施例 1 と同様の工程により、7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル (化合物 IV) 38. 7 g を得た (化合物 II から IV への転化率: 93. 6%、化合物 III から IV への転化率: 92. 1%、化合物 IV のトータル収率 (ワンポットによる): 76. 0%)。

【0059】(実施例 4~17) オルトキ酸トリエチル、2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチニル酢酸エチル (化合物 I) および無水酢酸の量をそれぞれ以下の表 1 に示すように調整した以外は、実施例 2 と同様の方法により、7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル (化合物 IV) を得た。表 1 に、実施例 4~17 における各試薬の量、目的化合物 IV の収量およびトータル収率 (ワンポットによる) を列挙する。

【0060】

【表 1】

(表1)

	オルトギ酸トリエチルの使用量	無水酢酸の使用量	2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチニル酢酸エチルの使用量	7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステルの収量およびトータル収率(ワンポットによる)
実施例4	23.0g (0.165モル)	83.3g (0.816モル)	45.7g (0.163モル)	37.2g (73.8%)
実施例5	24.2g (0.163モル)	83.3g (0.816モル)	45.7g (0.163モル)	39.4g (77.7%)
実施例6	25.6g (0.173モル)	83.3g (0.816モル)	45.7g (0.163モル)	42.1g (83.1%)
実施例7	26.6g (0.179モル)	83.3g (0.816モル)	45.7g (0.163モル)	43.3g (85.5%)
実施例8	27.8g (0.188モル)	83.3g (0.816モル)	45.7g (0.163モル)	43.6g (86.0%)
実施例9	28.0g (0.196モル)	83.3g (0.816モル)	45.7g (0.163モル)	43.8g (88.3%)
実施例10	30.2g (0.204モル)	83.3g (0.816モル)	45.7g (0.163モル)	43.8g (88.3%)
実施例11	29.0g (0.196モル)	40.0g (0.392モル)	45.7g (0.163モル)	42.2g (83.2%)
実施例12	29.0g (0.196モル)	45.0g (0.441モル)	45.7g (0.163モル)	42.3g (83.4%)

【0061】

【表2】

(表1・続き)

	オルトギ酸トリエチルの使用量	無水酢酸の使用量	2, 6-ジクロロ-5-フルオロニコチニル酢酸エチルの使用量	7-クロロ-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-1, 8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステルの収量およびトータル収率(ワンポットによる)
実施例13	29.0g (0.196モル)	48.3g (0.473モル)	45.7g (0.163モル)	42.5g (83.9%)
実施例14	29.0g (0.196モル)	50.0g (0.490モル)	45.7g (0.163モル)	42.8g (84.5%)
実施例15	29.0g (0.196モル)	50.0g (0.490モル)	45.7g (0.163モル)	43.7g (88.2%)
実施例16	29.0g (0.196モル)	58.3g (0.571モル)	45.7g (0.163モル)	43.6g (86.0%)
実施例17	29.0g (0.196モル)	66.5g (0.651モル)	45.7g (0.163モル)	43.4g (85.5%)

【0062】

【発明の効果】本発明の製造方法は、各工程で得られた

中間体を単離することなく、全ての工程を同一の溶媒中および同一の反応容器中で行うので、単離操作等の煩雑な操作を必要とせず、また各工程で中間体の単離による収量のロスをなくすことができ、目的化合物IVのトータル収率を向上させることができる。また、本発明の製造方法は、全ての工程で同一の溶媒を用いるので、溶媒の総使用量を低減させることができ、かつ使用後の溶媒のリサイクルも容易になるので、廃棄する溶媒の量を大幅に低減することができるという利点も有する。さらに、本発明の製造方法は、従来用いられてきたジクロロメタン等の塩素系溶媒に比べて環境への負荷が小さい炭

化水素溶媒を用いることができる環境に優しく、かつ、取扱いが危険な水素化ナトリウム等の塩基を用いることなく行うことができる安全であるという利点も有する。さらにもた、本発明の製造方法は、工程(c)を室温で行うことが可能になったので、当該工程における副反応が少なく、かつ当該工程における反応熱の工業的規模での制御が容易であるという利点も有する。従って、本発明によれば、簡便な操作で、トータル収率が良好であり、環境に優しくかつ安全な方法でキノロンカルボン酸エステルおよび1,8-ナフチリジンカルボン酸エステルを提供することができる。

---

フロントページの続き

(72)発明者 佐藤 泰二  
大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号 住化  
ファインケム株式会社総合研究所内

F ターム(参考) 4C065 AA04 BB09 CC01 DD02 EE02  
HH08 HH09 JJ04 KK01 LL02  
PP01 QQ01